

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-077317

(43)Date of publication of application : 09.04.1987

(51)Int.Cl. A61K 31/07  
A61K 9/48  
A61K 31/07  
// C07C175/00

(21)Application number : 60-215720

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 28.09.1985

(72)Inventor : HONDA MAKI

## (54) BETA-CAROTENE PHARMACEUTICAL AND PRODUCTION THEREOF

## (57)Abstract:

PURPOSE: A  $\beta$ -carotene pharmaceutical, containing a large amount of  $\beta$ -carotene, obtained by incorporating an emulsifying agent and/or natural wax in a fat or oil containing the  $\beta$ -carotene above the solubility thereof and capable of preventing separation of the above-mentioned fat or oil and the  $\beta$ -carotene.

CONSTITUTION: A  $\beta$ -carotene pharmaceutical, obtained by adding and incorporating 0.5W10% emulsifying agent and/or natural wax in a suspension prepared by suspending  $\beta$ -carotene, known as a provitamin A and having various useful actions on the living body, e.g. eliminating action on active oxygen such as singlet oxygen in the living body or preventing action on carcinogenesis, etc., at the same time in a fat or oil to give 0.1W5%  $\beta$ -carotene and 85W99.4wt% fat or oil, filling the above-mentioned mixture in a gelatin soft capsule and drying the filled soft capsule and containing a large amount of the  $\beta$ -carotene stably suspended in the fat or oil without impairing the external appearance thereof.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-77317

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)4月9日

A 61 K 31/07

ADS

7330-4C

9/48

Z-6742-4C

31/07

ADU

// C 07 C 175/00

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称  $\beta$ -カロチン製剤およびその製造法

⑯ 特 願 昭60-215720

⑰ 出 願 昭60(1985)9月28日

⑱ 発 明 者 本 田 真 樹 茨城県筑波郡谷田部町東2-5-14

⑲ 出 願 人 協和発酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

 $\beta$ -カロチン製剤およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

1.  $\beta$ -カロチン、油脂並びに乳化剤及び/又は天然ロウを含有してなる $\beta$ -カロチン製剤。
2.  $\beta$ -カロチンを油脂に懸濁した液に乳化剤及び/又は天然ロウを添加、混合し、ついで該混合物をゼラチン製軟カプセルに充填し、乾燥することを特徴とする $\beta$ -カロチン製剤の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、主に $\beta$ -カロチンを含有する $\beta$ -カロチン製剤及びその製造法に関する。

$\beta$ -カロチンはプロビタミンAとして知られておりと同時に一重項酸素などの生体中の活性酸素の消去作用及び発癌防止作用など生体にとって種々の有用な作用を有する物質である。

$\beta$ -カロチンは、その分子内に長い共役二重結合鎖を有するため極めて酸化されやすい。従い、空気との接触を遮断し、 $\beta$ -カロチンの酸化を防止して安定化をはかるためにゼラチンなどで被包して軟カプセルにすることは極めて有効な方法で

ある。

## 従来の技術

$\beta$ -カロチンの油脂類に対する溶解度は非常に低い(第1表参照)溶解度以上に $\beta$ -カロチンを含有する油脂をゼラチン軟カプセルに被包しても、 $\beta$ -カロチンの分離が生じ外観を損なうという問題を有している。

このため、溶解度以上に $\beta$ -カロチンを含有する油脂の $\beta$ -カロチンの分離を防止して、安定に懸濁させた、美しい外観を有する軟カプセルを製造することは従来困難である。

第 1 表

溶 媒	溶 解 度
トウモロコシ油 (30℃)	0.08%
綿 実 油 (30℃)	0.08%
オリーブ油 (30℃)	0.10%
その他、一般植物油 (24℃)	0.05~0.10%
" " (140℃)	6.00%

又、1粒当たりの内容量が300mg前後からなる軟カプセルに $\beta$ -カロチンを飽和溶解度に油脂中に溶解させて充填しても、1カプセル中の $\beta$ -カロチン含量は高々0.15~0.30mgである。即ち、83~166ビタミンA効力IUに過ぎず本

カプセルを1乃至数個摂取しても、前記した様なβ-カロチンの有効作用を期待することは殆どできない。

#### 発明が解決しようとする問題点

多量のβ-カロチンを含みかつ油脂とβ-カロチンが分離していない様なβ-カロチン製剤は開発されていない。

#### 問題点を解決するための手段

本発明方法によると、β-カロチンを油脂に懸濁した液に乳化剤及び/又は天然ロウを添加、混合し、ついで該混合物をゼラチン製軟カプセルに充填し乾燥することにより、油脂とβ-カロチンの分離のないβ-カロチン製剤を得ることができる。

本発明に用いるβ-カロチンとしては、植物界、又は動物界から得られたものおよび合成されたものいずれも用いられる。

油脂としては、大豆油、トウモロコシ油、ナタネ油、パーム油、オリーブ油などの植物油、これらに水素添加した硬化油、豚脂、牛脂、バターなどの動物脂及び小麦胚芽油、ビタミンE濃縮油などが用いられる。

乳化剤としてはグリセリン脂肪酸エステル、しよ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、

大豆リン脂質、プロピレングリコール脂肪酸エステルが用いられ、これらは単独又は組合せて用いられる。天然ロウとしてラノリン（羊毛脂または羊毛ロウといわれている）鯨ロウ、蜜ロウがあげられる。

β-カロチン、油脂及び乳化剤または天然ロウの組成割合はβ-カロチン0.1～5%、油紙85～99.4%、及び乳化剤又は天然ロウ0.5～10%の範囲である。

さらに必要に応じて、通常食品に添加される色素、香料、ビタミン等を少量添加することができる。本発明方法ではβ-カロチンを油脂中に懸濁させ、ついで乳化剤及び/又は天然ロウを添加し、β-カロチンを均一に懸濁させる。ついで、該懸濁液を脱泡した後、これを別に常法〔例えば、原料ゼラチンに水を加えて溶解し、これに可塑剤（グリセリン、D-ソルビトール等）を加える〕により調製したゼラチン皮膜からなるカプセルに充填し、成型後、乾燥してβ-カロチン製剤をえる。この際、ゼラチン外皮の水分含量を6～10%になる様に乾燥する。

次の実験例において、β-カロチン油脂懸濁液中のβ-カロチンの分離状態を示す。

#### 実験例

卓上ホモゲナイザーの200ml容カップに第1表に示す試験区分の原料を全量が100gになる様に秤量添加し、これを70℃に加熱後、3000rpmで10分間攪拌混合した。

次に混合した各試料10mlを10ml共栓付試験管に採取したものを密栓後、第1表に示す一定期間所定の条件で保存した後、肉眼で分離の有無を検査する。結果を第1表に示す。

表 1

原料名	試験区分	1	2	3	4	5	6	7	8	9	備 考
β-カロテン		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	10μ以下90%以上
ビタミンE濃縮油		15	15	14.5	14	14	14.8	14.6	14.5	14	
大豆ウラダ油		84	-	81.5	80	80	-	-	-	80	
結 実 硬 化 油		-	84	-	-	-	83.2	82.4	81.5	-	
グリセリン脂肪酸エステル		-	-	3	5	-	1	2	3	2.5	
蜜 ロ ウ		-	-	-	-	5	-	-	-	2.5	
結 果	-10℃、10日間(試験管)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	40℃、10日間(試験管)	+	±	±	-	-	-	-	-	-	
	40℃、3ヶ月間(試験管)	+	+	+	-	-	±	-	-	-	
	20℃、10日間(試験管)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	" 1年間(試験管)	+	+	+	-	-	±	-	-	-	
	" 1年間(軟カセル)	+	+	+	-	-	±	-	-	-	
- : 分離なし, ± : 若干分離, + : 分離 注) ① (試験管) / 10ml共栓付試験管に試料10ml採取したものについて肉眼で検査 ② (軟カセル) / 5 OVAL (内容量 300mg) をガラスびんに密封したものについて肉眼で検査											

以下に実施例を示す。

#### 実施例1.

蜜ロウ90gを2700gの小麦胚芽油に70℃で加温溶解した後、これに大豆リン脂質60g及びβ-カロテン植物油懸濁液(30%) (三共興社製) 150gを添加し、スラリーミルで均一になる迄混合した。該混合物を脱泡した後、ゼラチン100部に精製水80部を加えて加温溶解し、これにグリセリン20部及びD-ソルビトール5部を加えて調整したゼラチン皮膜からなる内容量平均300mgの5 OVALのカプセルに充填し、成型後、恒温室(相対湿度40%, 温度30℃)で24時間乾燥してゼラチン外皮水分含量平均8.4%のカプセル剤を得た。

本カプセル30粒をシリカゲル付きNa<sub>2</sub>K褐色規格びんに充填密封したものを40℃、相対湿度75%の恒温恒湿槽に3ヶ月間放置した後、肉眼でβ-カロテンの分離を全カプセルについて検査した。結果は全カプセルのいずれにも分離が認められなかった。

#### 実施例2.

鯨ロウ100g及びバラノリン80gを2620gの加温したナタネ白絞油に溶解した後、これにβ-カロテン植物油懸濁液(30%) (三共興社製)

200gを添加し、スラリーミルで均一になる迄混合した。以下、実施例1と同様にして内容量平均360mgの6 OVALゼラチン軟カプセル(ゼラチン外皮水分含量平均7.9%)を得た。

ついで、実施例1と同様の方法で検査した結果、全カプセルのいずれにも分離は認められなかった。

#### 実施例3.

グリセリン脂肪酸エステル15gを2885gの結実硬化油に80℃で加温溶解した後、β-カロテン植物油懸濁液(30%) (三共興社製) 100gを添加し、均一に攪拌混合した。

以下、実施例1と同様にして、内容量平均360mgの6 ROUNDゼラチン軟カプセル(ゼラチン外皮水分含量平均8.2%)を得た。

ついで、実施例1と同様の方法で検査した結果、全カプセルのいずれにも分離は認められなかった。

#### 実施例4.

レシチン脂肪酸エステル70g及びプロピレングリコール脂肪酸エステル70gを80℃に加温した2680gのトウモロコシ油に溶解した後、これにβ-カロテン植物油懸濁液(30%) (三共興社製) 180gを添加し、均一に攪拌混合した。

以下、実施例1と同様にして、内容量平均250mgの4 OBLONGゼラチン軟カプセル(ゼラチン外

皮水分含量平均7.6%)を得た。

ついで、実施例1と同様の方法で検査した結果、  
全カプセルのいずれにも分離は認められなかった。

発明の効果

本発明方法により、多量の $\beta$ -カロチンを含み  
かつ油脂と $\beta$ -カロチンが分離していない $\beta$ -カ  
ロチン製剤を得ることができる。

特許出願人(102) 協和 肥 料 工 業 株 式 会 社

代表者 加 藤 幹 夫



Best Available Copy